4 - Quá trình chuyển hóa.

Mục tiêu:

1. Pt ảnh hưởng của chuyển hóa thuốc đến tác dụng sinh học và độc tính của thuốc.

2. Tb khái niệm hiện tượng cảm ứng ức chế enzym, vận dụng được để giải thích ý nghĩa của hiện tượng này trong sử dụng thuốc.

Đại cương:

- Chuyển hóa thuốc là quá trình biến đổi của thuốc trong cơ thể dưới ảnh hưởng của enzym tạo chất ít nhiều khác với chất mẹ, được gọi là chất chuyển hóa.

- Bản chất của chuyển hóa: Biến đổi thuốc trong cơ thể từ dạng không phân cực thành phân cực hoặc từ phân cực yếu thành phân cực mạnh để dễ đào thải.

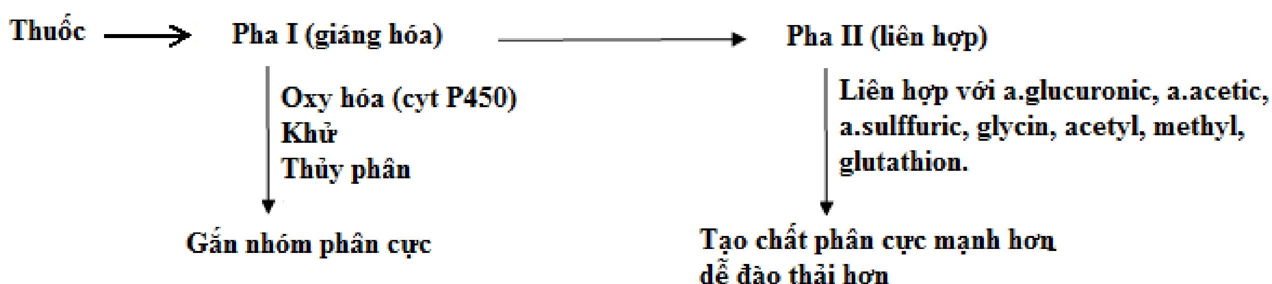
- Cơ quan làm nhiệm vụ chuyển hóa: Thận, lách, phổi, máu… nhưng chủ yếu ở gan.

- Phần lớn các thuốc đều bị chuyển hóa trước khi thải trừ, trừ 1 số thuốc sau khi vào cơ thể không bị biến đổi, được thải trừ nguyên vẹn như các chất vô cơ thân nước, strychnin, kháng sinh aminosid…

- Mục đích quá trình chuyển hóa:

+ Tăng thân nước → Tăng đào thải qua thận.

+ Tăng KLPT → Tăng đào thải qua mật.



1. Các phản ứng chuyển hóa:

Ba cách chuyển hóa thuốc trong cơ thể:

- Bị chuyển hóa qua cả 2 pha: Đa số thuốc.

- Bỏ qua pha 1, chỉ bị chuyển hóa pha 2: Morphin.

- Không bị chuyển hóa, bị đào thải nguyên vẹn: Kháng sinh aminosid.

1.1. Chuyển hóa pha I.

- Hệ enzyme chịu trách nhiệm chính: CYP 450.

- Các pứ chuyển hóa: oxh (bởi CYP450, không bởi CYP), khử, thủy phân, hydrat hóa, isomer hóa…

- Qua những pứ này, các nhóm phân cực sẽ được gắn vào phân tử thuốc. Nhiều khi pha I là đk cần để thực hiện pha II.

1.2. Chuyển hóa pha II.

- Hệ enzym chịu trách nhiệm chính: hệ enzym liên hợp.

- Đặc điểm:

+ Pha này gồm phản ứng liên hợp.

+ Nếu chuyển hóa pha I làm thuốc đủ phân cực → Thuốc có thể thải trừ bởi thận. Tuy nhiên, đa số chuyển hóa pha I làm thuốc chưa đủ phân cực → Thuốc liên hợp với a. glucuronic, a. sulfuric, a.acetic, a.a → Chất phân cực hơn và được đào thải ra ngoài bởi thận và mật. Liên hợp với a.glucuronic là dạng thường gặp nhất, trẻ đẻ non thiếu hệ liên hợp này => Lưu ý khi dùng cloramphenicol cho trẻ đẻ non → Cloramphenicol không được chuyển hóa → Độc tính: hội chứng xanh tím, suy tủy → CCĐ.

+ 1 số thuốc có -OH, -NH_2, -COOH có thể vào trực tiếp pha II mà không chuyển hóa qua pha I.

+ 1 số thuốc chuyển hóa pha II trước rồi mới đến pha I. Vd: Isoniazid.

2. Ý nghĩa của CH thuốc (ảnh hưởng của chuyển hóa đến t/d sinh học và độc tính của thuốc).

- Đa số thuốc qua chuyển hóa đều giảm hoặc mất tác dụng, giảm hoặc mất độc tính. Vd: Aspirin → acid salicylic, sau đó liên hợp với a.glucurolic → Mất tác dụng... Mặt khác, qua chuyển hóa, thuốc dễ dàng bị thải trừ => Quá trình chuyển hóa là qt khử độc của cơ thể đối vs thuốc.

- 1 số thuốc qua chuyển hóa, chất chuyển hóa vẫn giữ đc t/dụng dược lý như chất mẹ hoặc có tác dụng khác. Vd: Diazepam → Oxazepam vẫn còn tác dụng an thần; Iproniazid (chống trầm cảm) → Isoniazid (chống lao); Imipramin (ức chế thu hồi serotonin, đtrị trầm cảm) → Desmethylimipramin (ức chế thu hồi noradrenalin, đtrị trầm cảm).

- 1 số thuốc chỉ sau khi chuyển hóa mới có t/dụng. Vd: Levodopa → Dopamin (điều trị parkinson).

- 1 số thuốc sau chuyển hóa lại tăng độc tính. Vd: CCl_4 → CCl_3* gây hoại tử tế bào gan. Paracetamol

(Thận trọng khi dùng paracetamol với BN sốt xuất huyết, do đã có tổn thương trên gan, không dùng NSAIDs. Giải độc paracetamol → Truyền N-acetyl cystein).

3. Các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc

- Tính chất lý hóa của thuốc: Tính thân lipid, pKa, cấu trúc hóa học

- Dược lực học: Liều, khả năng bão hòa, đường dùng, chuyển hóa lần đầu.

- Yếu tố sinh lý và bệnh lý: Tuổi, giới/hormon (corticoid, tuyến giáp), dinh dưỡng, bệnh lý

- Yếu tố di truyền.

- Cảm ứng và ức chế enzym.

- Thời khắc/nhịp ngày đêm.

4. Cảm ứng và ức chế enzym

4.1. Cảm ứng enzym

- Cảm ứng enzym là hiện tượng tăng hoạt tính enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng của 1 chất nào đó. Chất gây tăng hoạt tính enzym được gọi là chất gây cảm ứng enzym.

- Một số thuốc có thể tăng tổng hợp 1 hoặc nhiều loại enzym gan CYP, tăng hoạt tính enzym → Tăng chuyển hóa thuốc dùng cùng → Giảm nồng độ thuốc/huyết tương → Ảnh hưởng đến td của thuốc:

+ Đa số thuốc sau chuyển hóa bị giảm/mất tác dụng => Cảm ứng enzym làm giảm/mất td của thuốc.

+ 1 số thuốc chỉ sau chuyển hóa mới có tác dụng hoặc tăng độc tính => Cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.

+ 1 số thuốc sau khi dùng nhắc lại 1 số lần sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó (hiện tượng "dung nạp thuốc" về DĐH do cảm ứng enzym).

- Chất gây cảm ứng enzym điển hình: Phenobarbital, phenylbutazol, rifampicin, carbamazepin, griseofulvin.

- Chất gây cảm ứng enzym không gây tác dụng ngay mà cần thời gian vài ngày để gây cảm ứng enzym do cần thời gian tổng hợp enzym ở gan.

=> **Ý nghĩa lâm sàng**: Dung nạp thuốc, độc tính, biến thiên tác dụng điều trị.

+ Dung nạp thuốc: Vd: Phenobarbital dùng 1 thời gian thì phải tăng liều mới có tác dụng.

+ Độc tính: Vd: Ethanol cảm ứng enzym chuyển hóa paracetamol tạo thành dẫn chất chuyển hóa có độc tính → Tăng độc tính trên gan của paracetamol.

+ Giải độc: Vàng da bệnh lý ở trẻ sơ sinh → Dùng phenobarbital để tăng hoạt tính của hệ E liên hợp.

+ Biến thiên td điều trị: Khi dùng kết hợp 2 thuốc → Tác dụng điều trị tăng/giảm => Điều chỉnh liều.

4.2. Ức chế enzym

- Ức chế enzym là hiện tượng giảm hoạt tính enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng của 1 chất nào đó. Chất gây giảm hoạt tính enzym được gọi là chất ức chế enzym.

- Chất gây ức chế enzym làm giảm hoạt tính 1 hoặc nhiều loại enzym gan CYP chuyển hóa thuốc → Giảm chuyển hóa thuốc dùng cùng → Tăng nồng độ thuốc/huyết tương → Ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc: Tăng tác dụng và độc tính của thuốc dùng cùng (đa số thuốc).

- Một số chất gây ức chế enzym điển hình: Cimetidin, itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clazithromycin, diltiazem, verapamin, nước ép bưởi (grapefruit juice).

- Chất gây ức chế enzym có thể gây tác dụng ngay khi bắt đầu dùng do giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc do tăng phân hủy enzym hoặc do tranh chấp vị trí liên kết làm bất hoạt enzym.

=> **Ý nghĩa lâm sàng**: Dung nạp thuốc, độc tính, biến thiên tác dụng điều trị.

***Hiên tượng đa hình di truyền** liên quan đến chuyển hóa thuốc: 1 số enzym chuyển hóa có hoạt lực khác nhau giữa từng người → Chuyển hóa thuốc tăng, giảm tùy từng người. Vd:

- CYP 2D6: chuyển hóa codein, thuốc chống trầm cảm

- CYP 2C9: chuyển hóa warfarin, phenytoin

- CYP 2C19: chuyển hóa omeprazol

- N-acetyl transferase: chuyển hóa isoniazid (tạo dẫn chất độc trên gan), hydralazin, sulfonamid